



TITLE:

化学における液体論の新展開(<特集>若手による溶液化学の新展開)

AUTHOR(S):

平田, 文男

CITATION:

平田, 文男. 化学における液体論の新展開(<特集>若手による溶液化学の新展開). 物性研究 1997, 68(4): 367-378

ISSUE DATE:

1997-07-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/96085>

RIGHT:

 特 集

化学における液体論の新展開

分子科学研究所* 平田文男

(1997年3月5日受理)

1 はじめに

物性研究編集委員会より「溶液化学」の若手について特集号を企画してみてもとの提案があり、ここ1、2年に学位を取得した人を中心に溶液化学の若手理論家6、7名の招待論文集を組んでみた。ご存じのように液体・溶液の理論は日本においてまだまだマイナーの位置に甘んじているが、いくつかの研究室から有望な若手研究者が育ちつつあり、また他の分野からの関心が高まりつつある。この特集号でそのような分野の息吹を伝えることができれば大変幸せである。本稿では液体・溶液化学研究の特に理論的側面に焦点をあてて、その発展の経過を振り返り、その現状と今後の展望に関する筆者の私見を述べたい。

2 化学における液体論の発展

最近、液体や溶液に対する関心がかつてない高まりを見せている。その理由のひとつはレーザー分光や核磁気共鳴法など実験技術の進歩により溶液中で起きる種々の化学過程に関する情報を時間的にも空間的にも非常に高い分解能で測定できるようになったことによる。筆者が学生だったころは 10^{-9} 秒程度の緩和過程の測定が中心であり、レーザー分光も気相中や低温マトリックス中での測定が主流を占めていた。¹ しかし、最近のいわゆるダイナミクスストークスシフトの実験は 10^{-14} 秒かそれ以上の測定を可能にしており、液体中でおきる非常に早い緩和過程を扱うようになっている。² このことはまた空間的にも原子レベルでの詳細な解析を要求することを意味し、原子レベルでの溶液の構造理論、すなわち溶液の統計力学の発展を促しているのである。液体・溶液研究の重要性が大きくクローズアップされつつあるもうひとつの問題は生体分子の安定性に関係したそれである。^{3,4}

*〒444 岡崎市明大寺町字西郷中 38: e-mail hirata@ims.ac.jp

¹ 化学総説「ナノ、ピコ秒の化学」No.24, 学会出版センター、1979

² *Dynamics and Mechanism of Photoinduced Electron Transfer and Related Phenomena*, ed., N. Mataga, T. Okada, and H. Masuhara, Proceeding of Yamada Conference XXIX, 1991

³ *Water-Biomolecule Interactions*, EBSA International Workshop, ed., M.U. Palma, M.B. Palma-Vittorelli and F. Parak, 1991

⁴ *Protein-Solvent Interactions*, ed. R.B. Gregory, Marcel Dekker, 1995

生物体内では蛋白質、DNA、糖などのいわゆる生体分子が生命活動を維持し次世代に継承するための様々な機能を営んでいるが、これらの主役となる分子の他に水やイオンなどのいわば脇役や舞台装置となる化学物質が存在し生体分子の構造や機能に対して本質的影響を及ぼしている。例えば、すべての蛋白分子は温度を上げていくと天然状態からランダムコイル状態に変性する。このことは蛋白分子鎖のエントロピーに関する簡単な考察から容易に説明することができる。しかし、ある種の蛋白分子は温度を下げることによって変性することが知られているが、この問題に対する解答は蛋白分子鎖だけに関するナイーブな考察からは一切得られない。このような現象に対して水溶液という環境が極めて本質的役割を演じていることに関しては多くの研究者の見方が一致するところである。

以上、液体・溶液研究に対する他分野からの要請について触れたが、液体の統計力学自身の最近の発展もまた内的な契機として見逃すことはできない。液体・溶液の統計力学の発展は大きく二つの流れに大別される。⁵ ひとつは自由容積理論や格子気体モデルに代表される取り扱いで、格子構造に対する *ad hoc* なモデルの使用と平均場近似によって特徴づけられる理論である。⁶ 液体論のこの流れはイジングスピン系と格子気体モデルとの数学的な同等性からも推察されるように気体-液体-固体の相転移など液体状態のいわば物理的側面を定性的に説明するうえで有利な理論として 1950 年代まで液体論の主流を占めていた。^{7,8} 現在でも例えば高分子溶液構造論においては重要な役割を演じている。^{9,10} このような理論の最大の特徴はそのモデルの単純さにあるが、一方その特徴は分子の個性が重要となる化学の問題への応用にとっては最大の弱点となる。その意味において液体論のもうひとつの流れである積分方程式理論の発展は後で述べるように化学の分野に液体論を展開する上で、大きな可能性を秘めていると言えよう。一般に統計力学の主題は分子の微視的性質から熱運動に関する統計操作を通じて熱力学量や輸送係数などの巨視的性質を求めることにあり、このため計算可能な統計的重み（各微視的事象が出現する確率）を導き出すことが本質的課題である。液体状態において一定の微視的情報を維持し、しかも計算可能な統計的重みが以下の式で定義される二体の密度-密度相関関数である。

$$\rho^2 h(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \left\langle \sum_i \sum_{j \neq i} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \delta(\mathbf{r}' - \mathbf{r}_j) \right\rangle - \rho^2$$

ここで、 $h(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ は二体相関関数、 ρ は数密度 ($\rho = N/V$; N は粒子数、 V は体積)、 $\langle \dots \rangle$ は統計集団平均を表わす。液体論という積分方程式はこれらの相関関数を規定する方程式であり、その解は分子（原子）間相互作用の汎関数として二体相関関数を与える。歴史的に見るとこの積分方程式理論自身の発展も一本道で進んだわけではない。現在の積分方程式理論の中核となる方程式はいわゆる Ornstein-Zernike 方程式¹¹ であるが、その源流をたどると二つの流れが合流したものであることが分かる。そのひとつは密度相関関数に対

⁵ T.L. Hill, *Statistical Mechanics*, Dover, 1987.

⁶ Lennard-Jones and Devonshire, *Proc. Roy. Soc.*, **163**, 53 (1937).

⁷ J.A. Barker, *Lattice Theories of The Liquid State*, Pergamon Press, 1963.

⁸ D. Chandler, *Introduction to Modern Statistical Mechanics*, Oxford, 1987.

⁹ P.J. Flory, *Statistical Mechanics of Chain Molecules*, Hanser Publishers, 1989.

¹⁰ H.S. Chan and K.A. Dill, *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.*, **20**, 447 (1991).

¹¹ J.P. Hansen and I.R. McDonald, *Theory of Simple Liquids*, Academic, N.Y., 1986.

する Born - Bogolyubov - Green - Kirkwood-Yvon よって提案された一連の微積分方程式である。¹² これらの方程式は一体相関関数に関する式が二体相関関数を含み二体相関関数の式が三体相関関数を含む、... というように低次の相関関数の式が順次高次の相関関数を含む階層構造 (BBGKY- hierarchy) をとっており、何らかのドラスティックな近似を行わない限り解くことができない。通常行われる近似は三体相関関数を二体相関関数の積で表わす近似 (Kirkwood の重ね合わせ近似) であるが、液体状態の密度ではあまりよい近似ではないことが知られている。(本論文集の松林の論文はこの問題に焦点をあてたものである。) 積分方程式理論のもうひとつの源流は J. Mayer に始まるグラフ理論の展開である。¹³ この理論は自由エネルギーや密度相関関数に現れる配置積分 (位置座標に関する多重積分) をいわゆるクラスター関数 ($f(r) = -\beta u(r)/k_B T - 1$; k_B はボルツマン定数) によって表わし、グラフのトポロジカルな性質を利用した既約化 (topological reduction) を行うことにより積分計算を簡約化する。この理論は当初不完全気体や電解質溶液の状態方程式をピリアル展開 (圧力の密度展開) の形式で与えるために Mayer によって提案されたものであるが、この展開は密度に関する無限級数の和が発散するため液体状態の表現には使うことができない。二体相関関数に対するクラスター展開において f -関数の代わりにその繰り込み (renormalization) を通じて得られる c -関数 (直接相関関数) による密度展開で置き換えたものが Ornstein-Zernike 方程式であり、

$$h(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = c(\mathbf{r}, \mathbf{r}') + \rho c * c(\mathbf{r}, \mathbf{r}') + \rho^2 c * c * c(\mathbf{r}, \mathbf{r}') + \dots$$

または、積分方程式の形式で、

$$h(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = c(\mathbf{r}, \mathbf{r}') + \rho \int c(\mathbf{r}, \mathbf{r}'') h(\mathbf{r}'', \mathbf{r}') d\mathbf{r}''$$

のように書くことができる。ここで、 $f * g(\mathbf{r}, \mathbf{r}')$ は畳み込み積分 $\int f(\mathbf{r}, \mathbf{r}'') g(\mathbf{r}'', \mathbf{r}') d\mathbf{r}''$ を表わす。この方程式はもともと気液臨界における密度相関の漸近的ふるまいを記述するために Ornstein と Zernike¹⁴ によって半ば直感的に提案された方程式であるが、Percus, Lebowitz, Stell, Morita-Hiroike など多くの研究者によってその統計力学的基礎づけがなされた。¹⁵ そして、これらの理論は種々の熱力学ポテンシャルの密度場による汎関数テーラー展開によって統一的形式を与えられ現在の液体論の基礎となっている。この現代液体論を完成する上でわが国の Morita-Hiroike の功績は特筆に値する。¹⁶ さて、物理の分野で何かひとつの方法論が完成すれば、まず、最も単純なモデル系に適用し、次により現実的な系に展開していくのが普通であるが、液体の場合もその例外ではない。液体としての本質的性質を維持するもっとも単純な系は剛体球系であり、1960 年台初頭にその二体相関関数と状態方程式に対する解析解が二人の研究者によって独立に得られた。¹⁷ 非常

¹² T.L. Hill, *Statistical Mechanics*, Dover, 1987

¹³ J.E. Mayer and M.G. Mayer, *Statistical Mechanics*, John Wiley & Sons, London, 1940.

¹⁴ L.S. Ornstein and F. Zernike, *Proc. Akad. Sci.*, (Amsterdam), 17, 793(1914).

¹⁵ *The Equilibrium Theory of Classical Fluids*, ed. H.L. Frisch and J.L. Lebowitz, Benjamin, 1964.

¹⁶ T. Morita and K. Hiroike, *Prog. Theor. Phys.*, 25, 537 (1961).

¹⁷ M.S. Wertheim, *Phys. Rev. Letters*, 10, 321, (1963); *J. Math. Phys.*, 5, 643 (1964), E. Thiele, *J. Chem. Phys.*, 39, 474, 1963.

に興味深いことにはそれと同じ解が Scaled Particle Theory¹⁸ という全く異なる液体論の定式化によっても得られたことである。イジング系に対する Onsager の解析解にも匹敵するこの解の発見はその後の液体論の発展に巨大な影響を及ぼした。この解析解を摂動展開の非摂動項とする各種摂動論¹⁹ あるいはこの理論に引力項を平均場として取り込むことによる van der Waals 方程式の分子論的一般化^{20, 21} などがそれである。さらにこの解析解は、その後、剛体球の中心に点電荷や多極子を埋め込んだ系に一般化され MSA 理論^{22, 23, 24} として溶媒和ダイナミクス理論で重要な役割を演じている。^{25, 26} しかしながら、球形の分子モデル（ここではこのようなモデルを「単純液体」と呼ぶ）に基礎を置くこのような取扱は実験家が日常的に接している液体・溶液系とは大きくかけ離れている場合が多く、特に、水やアルコールなどの強烈な化学的個性を記述する上ではほとんど無力である。1970 年代に始まる分子性液体の理論は液体の一般的物理的性質に留まらずその化学的個性をも統計力学の対象とする点において従来の液体論とは明らかに次元を異にするものである。分子の化学的個性を古典的に表現するのはその幾何形状と電荷分布であるが、それを表現する分子間相互作用（ハミルトニアン）として二つのモデルが考えられる。ひとつは電荷分布の多重極展開に基礎を置くものであり、この立場では分子間相互作用および Ornstein-Zernike 方程式は分子配向を陽に含む形で以下の表現に一般化される。

$$h(\mathbf{r}, \mathbf{r}'; \Omega, \Omega') = c(\mathbf{r}, \mathbf{r}'; \Omega, \Omega') + \frac{\rho}{8\pi^2} \int \int c(\mathbf{r}, \mathbf{r}''; \Omega, \Omega'') h(\mathbf{r}, \mathbf{r}''; \Omega'', \Omega') d\mathbf{r}'' d\Omega''$$

G. Patey はこの方程式を RHNC と呼ばれる近似のもとで水に対して解き、水の誘電率を求めることに成功した。²⁷ このことは液体統計力学の長年の課題のひとつを解決した点で歴史的意義をもつ。しかしながら、多重極展開に基礎をおく Patey らの方法は比較的球形に近い水のような場合は有効であるが、分子の幾何形状や電荷分布が球状から大きく異なる場合、その球面調和関数による展開の収束が急速に悪くなり取扱が不可能になる。（蛋白分子などを想像すればこのことは明白であろう。）このような問題を克服するために根本的に異なる物理的視点から提案された分子間相互作用のモデルが相互作用点モデル（Interaction Site Model; ISM）であり、通常、原子中心におかれた相互作用点（サイト）間の相互作用の和として次の式で表わされる。

$$u(1, 2) = \sum_{\alpha} \sum_{\beta} u_{\alpha\beta}(r)$$

¹⁸H. Reiss, H.L. Frisch, and J.L. Lebowitz, *J. Chem. Phys.*, **31**, 369 (1959).

¹⁹W.R. Smith, in *A Specialist Periodical Report: Statistical Mechanics*, vol. 1, ed., K. Singer, Billing and Sons, 1973.

²⁰M. Rigby, *Quart. Rev.*, **24**, 416 (1970).

²¹H.C. Longuet-Higgins and B. Widom, *Mol. Phys.*, **8**, 549 (1954).

²²M.S. Wertheim, *J. Chem. Phys.*, **55**, 4291 (1971).

²³E. Waisman and J.L. Lebowitz, *J. Chem. Phys.*, **56**, 3086, 3093 (1972).

²⁴D.Y.C. Chan, D.J. Mitchell, and B.W. Ninham, *J. Chem. Phys.*, **70**, 2946 (1979).

²⁵P.G. Wolynes, *J. Chem. Phys.*, **86**, 5133 (1987).

²⁶Y. Zhou and H.L. Friedman, and G. Stell, *J. Chem. Phys.*, **91**, 4885 (1989).

²⁷P.H. Fries and G.N. Patey, *J. Chem. Phys.*, **82**, 429 (1985); P.G. Kusalik and G.N. Patey, *J. Chem. Phys.*, **88**, 7715 (1988).

上式中、 $\alpha(\beta)$ は分子 1 (2) の $\alpha(\beta)$ 原子を、また r は原子 (サイト) 間の距離を意味する。分子間相互作用のこの表現は液体や分子シミュレーションで使われるものと全く同じ形をしていることにご注意願いたい。このモデルでは分子の幾何形状は分子内の原子分布関数 (構造関数) の形式で表現され、この関数を使って Ornstein-Zernike 方程式は次のように一般化される。

$$h_{\alpha\beta}(r) = \sum_{\gamma} \sum_{\lambda} \omega_{\alpha\gamma} * c_{\gamma\lambda} * \omega_{\lambda\beta}(r) + \rho \sum_{\gamma} \sum_{\lambda} \omega_{\alpha\gamma} * c_{\gamma\lambda} * h_{\lambda\beta}(r)$$

ここで $h_{\alpha\beta}(r)$ および $c_{\alpha\beta}(r)$ は分子間のサイトーサイト二体相関関数および直接相関関数であり、 ω は次式で定義される分子内原子分布関数である。

$$\omega_{\alpha\beta}(r) = \rho \delta(r) \delta_{\alpha\beta} + \rho (1 - \delta_{\alpha\beta}) s_{\alpha\beta}(r)$$

$$s_{\alpha\beta}(r) = \frac{1}{4\pi L_{\alpha\beta}^2} \delta(r - L_{\alpha\beta})$$

ここで、 $L_{\alpha\beta}$ は分子内の α, β 原子間の距離を表わしており、ここに分子の幾何形状が反映されている。この理論は次のような長所をもっている。(1) 分子間相互作用や相関関数が原子間距離だけの関数であるため分子配向に関する積分を回避できる。(2) 分子シミュレーションと全く同じ形の分子間相互作用を用いるため分子シミュレーションとの直接比較が可能である。(3) 結果として得られる二体相関関数は X 線や中性子回折実験から得られる動径分布関数と直接比較できる。そして、何よりも重要なことは蛋白質のように非常に複雑な形状と電荷分布をもつ分子に対して理論の本質的変更なく適用できることである。この点は計算機性能の向上によって後に述べるように今日ますます大きな意味をもちつつある。1972 年に D. Chandler と H.C. Andersen²⁸ によって提案されたこの方法は、当初、Coulomb 積分の発散に起因する困難のために非極性の液体にのみ適用されたが、1981 年に筆者と P.J. Rossky²⁹ によって電荷をもつ系に拡張され (拡張 RISM 理論)、水、アルコールを始めほとんどすべてのポピュラーな有機溶媒およびそれらのイオン溶液系に適用され、計算機実験や回折実験および各種熱力学実験の結果を再現することに成功している。³⁰ そして、このことはまた溶液中の化学過程の分子論的解析において現代の実験技術の進歩のレベルに適合する液体の構造理論が準備されたことを意味する。

以上述べたように、液体・溶液化学の現在の発展は化学や生物物理からの要請と化学における「液体論」としての液体の統計力学の内的発展が結合することによってもたらされたものである。そしてこのいわば分野間の境界に全く新しい理論的問題が発生している。例えば化学反応の問題は過去においてはほぼ純粋に量子化学の問題であり、孤立した分子同士の衝突とそれにともなっている原子の組み替えなどであり、それ自身非常に難しい理論物理の問題である。一方、約 20 年程前まで、液体の統計力学は剛体球系で代表されるように個々の分子の化学的個性を無視したところに成り立っていた。現在、我々の前にある問題は分子の化学的個性が液体としての集団的振る舞いにどのように反映するか、また逆に液体

²⁸D. Chandler and H.C. Andersen, *J. Chem. Phys.*, **57**, 1930 (1972).

²⁹F. Hirata and P.J. Rossky, *Chem Phys. Lett.*, **83**, 329 (1981).

³⁰季刊化学総説「溶液の分子論的描像」、日本化学会編、No. 25, pp. 147 (1995)

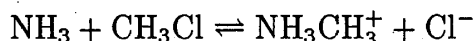
の集団としての性質が分子の化学的個性にどのように影響するかを明らかにすることである。この問題を別の言葉で置き換えれば、化学的性質を問題にしている一個の分子（溶質）の自由度に対して、その他のすべての分子（溶媒）の自由度を射影するという問題である。化学反応の問題で言えば、この射影は反応している分子の原子核および電子座標に溶媒分子の自由度を射影することにほかならず、蛋白質を含む高分子溶液の場合は高分子の大きな自由度に対して本質的に無限個ある溶媒分子の自由度を射影することである。このような「射影」自身は分子科学の分野で目新しいことではない。例えば、溶液内化学反応の分野では分子の反応性やスペクトルに対する溶媒効果を Debye-Onsager-Kirkwood の反作用場と関係づけることが日常茶飯事に行われており、^{31 32} 生物物理の分野では多くの研究者が蛋白分子の溶媒和自由エネルギーを評価するために Born 式や Poisson-Boltzmann 方程式を利用している。^{33 34 35 36} Flory 高分子溶液論においては θ 温度や χ パラメタに溶媒の影響が反映されており、^{9 10} ブラウン運動の場合はランジェヴァン方程式の抵抗力や揺動力の項に溶媒の影響が現象論的に含まれている。³⁷ これらはいずれも溶媒を連続体とみなした「射影」の例である。しかしながら、これらの現象論的方法は溶媒の自由度を非常に少数のパラメタに塗込めるため、現在の実験が要求する分解能で溶媒の化学的個性を記述することはできない。真に新しい理論的問題は溶媒の原子レベルの詳細な性質を溶質の自由度に射影する方法論を確立することに他ならない。

以下では、現在、筆者が最も興味をもっているいくつかの溶液内化学過程について、問題の所在とそれを攻撃する方法論に関する筆者の展望を述べたい。

3 化学における液体論の展望

3.1 溶液中の量子過程

溶液中のもっとも重要な量子過程は化学反応に集約されている。例えば次のようないわゆる S_N2 反応を考えてみよう。



この反応は気相中では進まないが極性溶媒中では自発的に進行することが知られている。この反応の気相中および極性溶媒中のポテンシャル曲面を後で述べる RISM-SCF 法により調べると、気相中では生成系の自由エネルギーが反応系に比べて高いのに対して水中では溶媒和のためにそれが逆転することがわかる。さらにその活性化エネルギーも溶媒によって変化するので溶媒は当然反応速度にも影響をおよぼす。このような問題は化学種の電子状態が第一義的に関与する問題であり、その量子論的取り扱いが本質的意義をもつ。また、

³¹C. Reichrad, in *Solvents and Solvent Effect in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, 1988.

³²S. Akimoto and O. Kajimoto, *Chem. Phys. Lett.*, **209**, 263 (19993).

³³M.K. Gilson and B. Honig, *Nature*, **330**, 84, (1987).

³⁴J. Warwicker and H.C. Watson, *J. Mole. Biol.*, **157**, 671 (1982).

³⁵H. Nakamura, *J. Phys. Soc. Japan*, **57**, 3702 (1988)

³⁶W.C. Still, A. Tempczak, R.C. Hawley, and W. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6127 (1990).

³⁷*Selected Papers on Noise and Stochastic Processes*, ed. N. Wax, Dover, 1954.

一方、この例から明らかなように溶媒は反応性および反応速度に決定的影響をおよぼす。一般に溶液内の量子過程を取り扱う方法論として、現在、それぞれ特徴を持つ三つの方法論が発展しつつある。ひとつは Car-Parrinello³⁸によって提案された非経験的分子動力学の方法、第二の方法は経路積分と結合した分子シミュレーションの方法^{39 40 41}であり、第三の方法は天能らによって提案された RISM-SCF 法である。⁴² Car-Parrinello 法は分子動力学を使ったアニーリングの方法によって密度の汎関数として与えられる Hamiltonian を最適化することよりいわゆる Kohn-Sham (KS) 方程式⁴³を解く方法で、電子の非局在化が支配的な固体の電子状態などを解く上では極めて有効な方法である。しかしながら、電子が局在した原子、分子の取扱においては電子状態計算の精度を落とした計算でも比較的小さなクラスター程度の系に限定され、液体状態の計算とくに自由エネルギーなど物性量の計算は当面不可能であろう。さらに本質的な問題として基本的には密度汎関数理論に依拠するため励起状態の取り扱いが困難であることというまでもない。第二の方法は経路積分で書いた量子論的配置積分と古典的配置積分との数学的同型性⁴⁴に着目した方法論であり、溶媒和電子の取扱に威力を発揮したが、一個の量子論的自由度が多数（厳密には無限に多くの）古典的自由度に対応するため多数の局在した電子を含む多原子分子やその反応の問題に適用するには大きな困難が予想される。（本論文集の衣川および三浦の論文はこれらの方法論に関連している。）

第三の方法は先に述べた液体の積分方程式理論（RISM 理論）と非経験的分子軌道法に基づく伝統的な電子状態理論を組み合わせた混成的な方法であり、溶質の電子状態と溶質の周りの溶媒の分布が自己無撞着になるようそれらを決定する方法である。当初、半ば直感的に行われた二つの方法の結合は、最近、溶質の波動関数および溶質-溶媒間サイト-サイト二体相関関数の汎関数として与えられる自由エネルギー密度汎関数の最適化問題として理論的基礎づけがなされ、同時に、電子相関を含むように一般化が行われた。⁴⁵ 溶媒が溶質原子に及ぼす静電ポテンシャルは溶媒-溶質間サイト-サイト二体相関関数によって次のように与えられる。

$$V_{\lambda} = \rho \sum_j \int_0^{\infty} \frac{q_j}{r} h_{\lambda j} 4\pi r^2 dr$$

ここで、 λ, j はそれぞれ溶質と溶媒の原子を表わす。この V_{λ} を使って溶媒の影響を受けた溶質の Fock 演算子を次の式で定義する。

$$F^s = F^g - \sum_{\lambda} V_{\lambda} b_{\lambda}$$

ここで、 F^g は孤立した溶質の Fock 演算子であり、 b_{λ} は溶質の原子 λ に関する占有演算子である。溶媒の影響を受けた溶質の電子状態（波動関数）はこの Fock 演算子の固有値

³⁸R. Car and M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.*, **55**, 2471 (1985)

³⁹R.A. Kuharski and P.J. Rossky, *Chem. Phys. Lett.*, **103**, 357 (1984).

⁴⁰D. Thirumalai, R.W. Hall, and B.J. Berne, *J. Chem. Phys.*, **81**, 2523 (1984).

⁴¹M. Spirk, R.M. Impey, M.L. Klein, *J. Chem. Phys.*, **83**, 5802 (1985).

⁴²S. Ten-no, F. Hirata, and S. Kato, *Chem. Phys. Lett.*, **214**, 391 (1993); *J. Chem. Phys.*, **100**, 7443 (1994).

⁴³W. Kohn and L.J. Sham, *Phys. Rev.*, **140**, A1133 (1965).

⁴⁴D. Chandler and P.G. Wolynes, *J. Chem. Phys.*, **74**, 4078 (1981).

⁴⁵H. Sato, F. Hirata, and S. Kato, *J. Chem. Phys.*, **105**, 1546 (1996).

問題を解くことによって求まる。さらに、そうして得られた波動関数から溶質原子の部分電荷を決定する。この部分電荷を使って拡張 RISM 方程式を解き、溶質-溶媒間サイト-サイト二体相関関数 $h_{\lambda j}$ を求める。 $h_{\lambda j}$ と溶質の固有関数が自己無撞着になるまでこの手続きを繰り返す。この方法を使って、これまでに、フォルムアルデヒドの吸収スペクトルの溶媒和シフト、アンモニアのメチル置換体や酢酸のハロゲン置換体のプロトン親和力に対する溶媒効果、 S_N2 反応の反応性に及ぼす溶媒の影響など有機物理化学の分野における基本的な問題のいくつかに対して分子論的解明がなされた。⁴⁶ この方法は本質的に断熱近似を使用し、また、溶媒を完全に古典的に扱っているため、非断熱的な過程や溶質と溶媒との量子論的結合が問題となるような体系に対してはこのままでは適用できない。しかしながら、例えば、溶質との量子的結合の強い少数の溶媒分子を「溶質」の一部とみなして、そのような一種の分子クラスターが古典的な溶媒中に存在するというようなモデルを工夫すれば問題のいくつかは克服できるはずである。この方法の最大の利点は液体の積分方程式理論と非経験的分子軌道法という化学物理における高度に洗練された二つの方法論に基礎を置いていることにあり、このため、それぞれの分野におけるこれまでの理論的、技術的蓄積をそのまま活用できることにある。量子化学は過去に化学の多くの分野、特に、有機化学の分野で華々しい成功を遂げてきた。しかしながら、その多くは厳密には孤立した分子に関するものであり、有機化学者が日常的に行っている溶液中の実験条件とはかけ離れたものである。今後、量子化学が液体の統計力学との結合により有機化学に対してより大きな貢献をするであろうことはほぼ間違いない。(本論文集の佐藤の論文はこの方法論に関連して。)

3.2 蛋白質のフォールディング

変性剤の添加によって変性した蛋白質がその変性剤を取り除くことによって完全にもとの天然構造に巻き戻ることを示したアンフィンセンの実験以来、⁴⁷ 蛋白質の立体構造研究はその生物的神秘のヴェールを剥がされ、物理化学の研究対象としてクローズアップされることになった。⁴⁸ しかしながら、アンフィンセン以来30年以上を経過した現在、蛋白質立体構造予測の問題は以前として未解決のまま人類の前に立ちはだかっているかに見える。腕に覚えのある多くの研究者が入れ代わり立ちかわりこの問題に挑戦し敗退していった。蛋白質のフォールディングのパターンが約1000種ぐらいに限定されるという Chothia⁴⁹らの提唱もあり、最近では第一原理からのフォールディングはあきらめて蛋白質の構造パターンの類似性に着目した分類学的手法が脚光を浴びつつある。⁵⁰ 蛋白質のフォールディングをこのように難しい問題にしている本質的要因は二つあると考える。ひとつは蛋白質自身の内部自由度が莫大であることである。主鎖の二面角(ϕ, ψ)だけを考

⁴⁶M. Kawata, S. Ten-no, S. Kato, F. Hirata, *Chem. Phys. Letter*, **240**, 199 (1995); *J. Phys. Chem.*, **100**, 1111 (1996).

⁴⁷C.B. Anfinsen, E. Haber, M. Sela, and F.H. White Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **47**, 1309 (1961); C.B. Anfinsen, *Science*, **181**, 223 (1973).

⁴⁸*Mechanism of Protein Folding* ed. R.H. Pain, Springer, 1994.

⁴⁹C. Chothia, *Nature*, **357**, 543 (1992).

⁵⁰「蛋白質の時代」、郷信広編、「蛋白質・核酸・酵素」1995年5月号増刊

えても、ひとつの角度あたり最低3状態（ゴーシュとトランス）を考慮する必要があるので、 N 個のアミノ酸からなる蛋白質では、大体 $(3 \times 3)^N \sim 10^N$ 個の構造空間をサンプルしなければならないことを意味する。このことは、もし、単純にひとつひとつの構造を網羅していくとしたら $N = 100$ 程度の小蛋白質においても宇宙の年齢（100 億年）をはるかに超えるスーパーコンピュータの計算時間を要し、計算機性能の加速度的な発展を考慮したとしても、近未来には実現不可能な計算になる。⁵¹ 蛋白質フォールディングにおけるもうひとつの困難な問題はいわゆる溶媒の問題である。蛋白質は生体中で単独に存在しているのではなく水やイオンを含む溶液中にあってその構造を維持し機能を営んでいる。しかも溶媒である水は最も複雑な液体のひとつであり長年多くの理論家の挑戦を退けてきたやっかいな物質である。（本論文集の松本の論文はこの問題に関連している。）さらに付け加えれば、イオンや炭化水素などの小さな溶質といえどもそれに対する水の熱力学的応答はそれほど単純ではなく、例えば疎水相互作用に関する研究など溶液論の中心課題のひとつとなっている。（本論文集の入佐の論文はこの問題に関連している。）蛋白質のフォールディングはこのようにそれ自身困難な二つの要因がカップルした極めて複雑な問題であるといえよう。蛋白質のフォールディングの理論としてはいわゆる格子模型を初めいくつかの理論が提案されている。^{52 53 54 55} それらの理論に共通の問題は溶媒構造の微視的個性を無視していることである。これらのモデルでは蛋白分子内の原子間相互作用に対する溶媒の影響は、多くの場合、経験的パラメタで置き換えられる。例えば、疎水相互作用は非極性残基間の相互作用に経験的な引力項を含めることによって表現される。そのような理論の正否は当然のことながら、導入した経験的パラメタに大きく依存する。経験的パラメタを実験条件に合わせてうまく調節すればするほど当然実験との一致はよくなるに違いない。単純な系を扱う場合にそのような方法論がしばしば有効であることはよく知られている。しかしながら、蛋白質のフォールディングに関してそのような方法論が有効であるとは筆者には思えない。蛋白質の場合、それぞれが個性をもつ20個のアミノ酸の異なる組み合わせによってその個性的な立体構造が出来上がる。（そのことがまさにフォールディングの本質である）しかも、その立体構造形成には「水」という液体の中で恐らく最も個性的な液体が深く関与しているのである。水分子はある場合は大きな誘電率をもつ単なる誘電体として極性残基間のクーロン相互作用を遮蔽し、またある場合は極性基との間で特異的な水素結合を作る。水はまた非極性基間の疎水相互作用の要因でもある。しかも大事なことはこれらの相互作用の性質や大きさが蛋白分子の構造に強く依存していることである。蛋白質の構造を決定するべき相互作用が蛋白質の構造そのものに依存する。この非線形性は別に蛋白質に特有な性質ではないが、蛋白質の場合、それが際だって大きく、その個性的な立体構造形成にとって本質的であるとさえ考えられる。経験的相互作用パラメタを使う方法が成功しないだろうと筆者が考える理由もまさにこの点にある。

筆者らは分子研において液体の統計力学 (RISM 理論^{28 29} および拡張 Scaled Particle

⁵¹ 岡本祐幸、日本物理学会誌、51, 279 (1996).

⁵² J.D. Bryngelson and P.G. Wolynes, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 84, 7524 (1987).

⁵³ E. Shakhnovich, G. Farztdinov, A.M. Gutin, and M. Karplus, *Phys. Rev. Lett.*, 67, 1665 (1991).

⁵⁴ J.D. Bryngelson, J.N. Onuchic, N.D. Socci, P.G. Wolynes, *Proteins: Struct. Funct. Genet.* 21, 167 (1995).

⁵⁵ H.S. Chan and K. Dill, *J. Chem. Phys.* 100, 9238 (1994).

Theory (SPT)⁵⁶⁾と分子シミュレーションを結合した新たな挑戦を開始した。それは分子シミュレーションの各ステップ毎に蛋白分子の溶媒和自由エネルギーを拡張 RISM 理論 (または拡張 SPT) により求めるものである。この場合、この種の計算で常に問題となる「局所構造への捕捉」は素粒子論において開発されたアルゴリズム (マルチカノニカル法) の蛋白質への応用として共同研究者の岡本 (分子研) らによってすでに解決されている。⁵¹

また、RISM 方程式の数値解法における計算時間や解の不安定性の問題も共同研究者の木下 (京都大学) らによって基本的に解決された。^{57, 58)} これまで試行的に行った5残基のペプチド (エンケファリン) に対する計算結果は二次元 NMR 実験から得られたこのペプチドの水溶液構造を基本的に再現しており、また、水溶液中の最安定構造を求める計算時間も現在のワークステーションで数時間の範囲に収まっている。⁵⁹⁾ もし分子研におけるこの試みが成功すれば生物物理分野において30年来未解決の問題になっている蛋白質立体構造の構築原理の謎が原子レベルで解明できるはずである。また、この方法は極めて一般的性格をもっており、通常の高分子溶液はもちろん超分子や溶液内の分子複合体の構造と安定性を明らかにするうえでも有力な武器を提供することが期待される。

4 溶液中の非平衡過程の分子論

最初に述べたように、最近の化学物理の分野における重要な発展のひとつはフェムト秒レーザー分光や高分解能 NMR などの実験技術の進歩によって溶液中で起きる高速緩和現象の追跡が可能になったことにある。このことは、また、これまで伝統的に使われてきた連続溶媒モデルに基づく現象論的理論の破綻を意味する。何故なら、そのような速い過程では力学的コヒーレンスが支配的であり、問題にしている分子に及ぼす周りの媒体の分子レベルでの空間的揺らぎが重要となるからである。別の言葉で言えば、溶液のミクロな平衡構造が緩和の初期過程に大きな影響をおよぼすことになる。このような問題を取り扱う一般的処方箋はすでに数十年前に一般化ランジェヴァン方程式の形式で与えられている。しかしながら、極く最近になるまで分子レベルで化学における溶液系に適用されることは無かった。筆者の推察するところその理由は二つある。ひとつは一般化ランジェヴァン方程式の意味が極めて矮小化して理解されていたことにある。ランジェヴァン方程式は速度に比例する摩擦項と熱的な駆動力である揺動力を付け加えることによりニュートン方程式からいわば直感的に導入された現象論的方程式である。その本質的な特徴は減衰項がその瞬間の速度のみに依存すること、すなわち、マルコフ過程であるという点に集約される。一方、一般化ランジェヴァン方程式は問題にしている物理量 (dynamic variables) に対して他のすべての自由度を射影 (カノニカル集団平均) することによりリウヴィル方程式から系統的に導かれたものである。その重要な特徴は摩擦項や揺動力などのマクロな量に対するミクロな自由度の射影が数学的なあいまいさを残さず定義されていることにあり、こ

⁵⁶⁾ M. Irida, K. Nagayama, and F. Hirata, *Chem. Phys. Lett.*, **207**, 430 (1993); M. Irida, T. Takahashi, K. Nagayama, and F. Hirata, *Mole. Phys.*, **85**, 1227 (1995).

⁵⁷⁾ M. Kinoshita and F. Hirata, *J. Chem. Phys.*, in press.

⁵⁸⁾ M. Kinoshita, Y. Okamoto, and F. Hirata, *J. Comp. Chem.*, in press.

⁵⁹⁾ M. Kinoshita, Y. Okamoto, and F. Hirata, *J. Chem. Phys.*, submitted.

の点が「一般化」の最も本質的内容である。しかしながら、多くの場合「一般化」の意味はマルコフ過程から非マルコフ過程（減衰項が過去の運動の記憶を含む）への一般化として現象論的に理解され、その記憶項の時間依存性を例えば $e^{-\gamma t}$ のようにアプリアリに導入するなどの近似が様々な形で行われてきた。その結果「現象論」から「分子論」へのランジェヴァン方程式の一般化の最も本質的な意味は忘れ去られ、液体構造の分子論的描像からかけ離れた空虚な議論が横行することになったといえは言い過ぎだろうか。

実際の溶液系で一般化ランジェヴァン方程に基づく理論の発展が遅れたもうひとつの理由は、他の問題と共通しており、それは分子性液体の平衡統計力学の発展が遅れたことによる。実は単純液体（球形分子）に対しては液体構造の微視的情報を二体相関関数のレベルで含む一般化ランジェヴァン方程式の定式化が比較的早い時期に行われており、各種輸送係数を液体構造と関係づける表現が得られている。^{60, 61} それらの取扱に共通した重要な特徴は位相空間の力学変数（dynamic variables）のひとつとして集団的な密度場 ($\nu(\mathbf{r}) = \sum_i \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)$) を選んでいることである。その結果、二つの異なる空間位置の密度場の積の統計平均として密度-密度相関関数が射影操作の過程で自然に方程式の中に導入される。密度-密度相関関数の逆数は再規格化されたポテンシャル（直接相関関数; $c(r)$ ）であり、粒子の運動を駆動する局所場を与える。この項の役割が先に述べた力学的コヒーレンスの強い緩和の初期過程においてとくに大きくなることは想像に難くない。さらに、摩擦項に対しても高次の相関関数を含む形式で非マルコフ的表現が得られている。ところで、先に述べた極性溶媒中のダイナミックストークスシフトの実験や誘電緩和の実験を説明するためには分子の並進だけでなく回転とそれらの相関を問題にしなければならない。原理的にはこのことは、単に、先に述べた密度場や運動量密度場を分子の位置だけでなくその配向の関数として表現し、それらを力学変数として一般化ランジェヴァン理論の取扱を行えばよいことになる。しかしながら、その結果、当然のことながら分子配向に陽に依存する密度-密度相関関数やその勾配が現われ、その理論の適用範囲と有効性は密度-密度相関関数を求める理論に大きく依存することになる。実際、Calef と Wolynes⁶² は極性液体に対する MSA 近似のレベルで密度-密度相関関数を求め誘電緩和の理論を提案した。この理論は比較的最近 A. Chandra と B. Bagchi⁶³ によって溶媒和ダイナミックスに展開され一世を風靡すると同時に、D. Wei と G. Patey⁶⁴ によって RHNC 近似のレベルに一般化された。しかしながら、いわば電荷分布の多重極展開に基礎を置くこのような取扱が液体の化学的個性を記述する上で大きな制約をもっていることについてはすでに述べたとおりである。この制約を取り除いて分子の複雑な幾何形状や電荷分布が溶媒和ダイナミックスに発現する仕方を記述する問題は RISM 理論と一般化ランジェヴァン方程式を結合することにより解決されつつある。相互作用点モデルに基づくこの取扱では、分子のダイナミックスは「並進」、「回転」という従来の観点と異なり、互いに相関をもって運動する個々の原子の「並進」運動として記述される。（当然、分子内部の原子の間には位置と速度の強い相関があ

⁶⁰J. P. Boon and S. Yip, *Molecular Hydrodynamics*, Dover, 1980.

⁶¹U. Balucani and M. Zoppi, *Dynamics of Liquid State*, Clarendon Press, 1994.

⁶²D.F. Calef and P.G. Wolynes, *J. Chem. Phys.*, **78**, 4145 (1983).

⁶³A. Chandra and B. Bagchi, *Chem. Phys. Lett.*, **151**, 47 (1988); *J. Chem. Phys.*, **90**, 1832, 7338 (1989).

⁶⁴D. Wei and G. Patey, *J. Chem. Phys.*, **91**, 7113 (1989); **93**, 1399 (1990).

る。) ^{65 66 67 68} 特に興味深いのは、摩擦項を過減衰にした取扱いのレベルでさえも、緩和の初期過程に溶媒の個性が顕著に反映されることである。例えば、水は本質的に2段階の指数関数的減衰を示すのに対して、メタノールでは3段階の緩和が認められる。これは緩和の初期過程において液体の平衡構造のコヒーレンスが維持されていることを強く示唆するものである。⁶⁹現在、この方法論は分子内自由度と分子間のそれとの動的相関を含む形式に一般化されつつある。⁷⁰

5 おわりに

本稿では化学における液体・溶液論の、特に、理論的側面に焦点をあててその将来展望に関する筆者自身の私見を述べた。ここで触れた以外にも、溶液化学の分野でこの20年余年間にめざましい展開を遂げたいくつかの理論的方法論がある。分子シミュレーションはその最も顕著な例である。この論文集に含まれている衣川、松本、三浦らの論文はそれらの方法論における最近の進歩を知る手がかりになろう。また、最近、量子液体にかかわる重要な方法論的提案がなされた。それは場の理論に基づく量子液体の統計力学である。それについては本論文集の鈴木論文を参照願いたい。

⁶⁵F.O. Raineri, Y. Zhou, H.L. Friedman, and G. Stell, *Chem. Phys.*, **152**, 201 (1991).

⁶⁶F. Hirata, *J. Chem. Phys.*, **96**, 4619 (1992).

⁶⁷F.O. Raineri, H. Resat, B. Perng, F. Hirata, and H.L. Friedman, *J. Chem. Phys.*, **100**, 1477 (1994).

⁶⁸H.L. Friedman, F.O. Raineri, F. Hirata, and B. Perng, *J. Stat. Phys.*, **78**, 239 (1995).

⁶⁹F. Hirata, T. Munakata, F. Reineri, and H.L. Friedman, *J. Mole. Liquids*, **65/66**, 15 (1995).

⁷⁰Y. Yoshida, F. Hirata, and T. Munakata, *Phys. Rev. E*, **54**, 1763 (1996); T. Munakata, S. Yoshida, and F. Hirata, *Phys. Rev. E*, **54**, 3687 (1996).